

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1951

No
928

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'État

par
GUILLOT François Marie Roger

Né le 18 janvier 1926 à SENS

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1951

L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE
(P.A.S.)
dans le traitement
de la tuberculose pulmonaire

Président : M. Étienne BERNARD, Professeur

SOCIÉTÉ INDUSTRIELLE D'IMPRIMERIE
10, rue Louise-Michel, LEVALLOIS-PERRET (Seine)

1951

Année 1951

N°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'État

par

GUILLOT François Marie Roger

Né le 18 janvier 1926 à SENS

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1951

L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE
(P.A.S.)
dans le traitement
de la tuberculose pulmonaire

Président : M. Étienne BERNARD, Professeur

SOCIÉTÉ INDUSTRIELLE D'IMPRIMERIE
10, rue Louise-Michel, LEVALLOIS-PERRET (Seine)

1951

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Lœper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN	Léon BINET. <i>Membre de l'Institut</i>
ASSESEUR	Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER (E.).
Anatomie pathologique	LEROUX (R.).
Bactériologie	GASTINEL (P.).
Biologie médicale	VERNE (J.).
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.).
Carcinologie	OBERLING (C.).
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.).
	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Cochin
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.).
	CADENAT (F.).
	MONDOR (H.).
	QUÉNU (J.).
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNÉ (R.).
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.).
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.).
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.).
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.).
Clinique de puériculture	LELONG (M.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H.).
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.).
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.).
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEVY-SOLAL (F.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.).
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.).
	BÉNARD (H.).
	LAROCHÉ (G.).
	HARVIER (P.).
	LIAN (C.).
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.).
	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.).
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	Tarnier
Clinique médicale propédeutique	Baudelocque
	Port-Royal
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.).
	LEVY-SOLAL (E.).
	PORTES (L.).
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.).
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.).
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C.).
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.).
Clinique rhumatologique	COSTE (F.).
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.).
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE (J.).
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.).
Clinique urologique	FEY (B.).
Embryologie	GIROUD (A.).

MM.

<i>Histoire de la médecine et de la chirurgie</i>	BARIÉTY (M.).
<i>Histologie</i>	CHAMPY (C.).
<i>Hygiène et clinique de la première enfance</i>	CATHALA (J.).
<i>Hygiène et médecine préventive</i>	JOANNON (C.).
<i>Médecine du Travail</i>	DESOILLE (H.).
<i>Médecine légale</i>	PIÉDELIEVRE (R.).
<i>Parasitologie et histoire naturelle médicale</i>	GAILLIARD (H.).
<i>Pathologie chirurgicale</i>	DE GAUDART D'ALLAINES (F.).
<i>Pathologie exotique</i>	LAVIER (G.).
<i>Pathologie expérimentale et comparée</i>	LEMAIRE (A.).
<i>Pathologie médicale</i>	MOREAU (R.).
<i>Pathologie et thérapeutique générales</i>	DE GENNES (L.).
<i>Pharmacologie et matière médicale</i>	HAZARD (R.).
<i>Physiologie</i>	BINET (L.).
<i>Physique médicale</i>	STROHL (A.).
<i>Radiologie médicale</i>	DESGREZ (H.).
<i>Technique chirurgicale</i>	MOULONGUET (P.).
<i>Thérapeutique</i>	TURPIN (R.).

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

MM.

<i>Anatomie</i>	{ CORDIER (J.-C.).
	Pr. s. ch.
	{ DEBEYRE (J.).
<i>Anatomie pathologique</i> ..	{ DELMAS (A.).
	{ GAUTHIER-VILLARS.
	(Mlle P.) Pr.s. ch.
<i>Bactériologie</i>	{ BUSSE (F.).
	{ FASQUELLE (R.).
	{ NEVOT (A.).
<i>Biologie médicale</i>	{ BOURLIÈRE (F.).
	{ ETTORI (J.).
	Pr. s. ch.
<i>Chimie médicale</i>	{ JAYLE (M. F.).
	Pr. s. ch.
	{ SCHAPIRA (G.).
<i>Dermato-Syphiligraphie.</i>	{ DEGOS (R.).
	{ BULLIARD (H.).
	Pr. s. ch.
<i>Histologie</i>	{ COUJARD (R.).
	{ DESCLAUX (P.).
	{ DEBRAY (C.).
<i>Hygiène</i>	{ BOYER (J.).
	{ DEPARIS (M.).
	{ DEROBERT (L.).
<i>Médecine légale</i>	{ GAULTIER (J.).
	N...
	SÈZE (S. DE).
<i>Neurochirurgie</i>	{ GRASSET (J.).
	{ LEPAGE (F.).
	{ MAYER (M.).
<i>Neurologie</i>	{ MERGER (R.).
	{ RAVINA (J.).
	{ VARANGOT (J.).
<i>Obstétrique</i>	{ OFFRET (G.).
	{ DESVIGNES (P.).
<i>Ophthlalmologie</i>	

MM.

<i>Oto-rhino-laryngologie</i> ..	{ HALPHEN (E.).
	Pr. s. ch.
	{ MADURO (R.).
<i>Parasitologie</i>	BRUMPT (L.).
<i>Parasitologie coloniale</i> ..	CHABAUD.
<i>Pathologie chirurgicale</i> ..	{ ABOULKER (P.).
	{ BAUMANN (J.).
	{ GOSSET (J.).
<i>Pathologie chirurgicale</i> ..	{ HUGUIER (J.).
	{ LAURENCE (G.).
	{ LÉGER (L.).
<i>Pathologie chirurgicale</i> ..	{ OLIVIER (Cl.).
	{ PADOVANI (P.).
	{ POILLEUX (M.).
<i>Pathologie expérimentale</i>	{ ROUX (M.).
	{ RUDLER (J.-C.).
	{ VERNE (J.-M.).
<i>Pathologie expérimentale</i>	{ MERKLEN (P.).
	{ BERNARD (J.).
	{ BOUDIN (G.).
<i>Pathologie médicale</i>	{ CASTAIGNE (P.).
	{ CONTE (M.).
	{ DECOURT (J.).
<i>Pathologie médicale</i>	{ DOMART (A.).
	{ DREYFUS (Gilbert).
	{ FAUVERT (R.).
<i>Pathologie médicale</i>	{ HAMBURGER (J.).
	{ KOURILSKY (R.).
	{ LAMY (M.).
<i>Pathologie médicale</i>	{ MAURIC (G.).
	{ MILLIEZ (P.).
	{ PERRAULT (M.).
<i>Pathologie médicale</i>	{ RAMBERT (P.).
	{ THIEFFRY (St.).
	{ TURIAF (J.).

MM.

<i>Pédiatrie</i>	{ LAPLANE (R.). MARIE (J.).
<i>Pharmacologie</i>	{ LÉVY (Mlle J.). Pr. s. ch.
<i>Physiologie</i>	{ CHEYMOL (J. H.). BARGETON (D.).
<i>Physique médicale</i>	{ PARROT (J.-L.). DOGNON (A.). Pr. s. ch.

MM.

<i>Physique médicale</i>	{ DJOURNO (A.). GOUGEROT (L.).
<i>Psychiatrie</i>	BARUK (H.).
<i>Psychiatrie infantile</i> ...	MICHAUX (L.).
<i>Stomatologie</i>	CHAPUT (Mme A.).
<i>Thérapeutique</i>	BROUET. chargé de l'enseignement
<i>Urologie</i>	KUSS (R.).

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS
RAPPELÉS A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.), (*Obstétrique*),
GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

M.M.

<i>Clinique chirurgicale</i> ...	{ AMELINE (A.). FUNCK-BRENTANO. MÉNÉGAUX (G.). PATEL (J.). SICARD (A.).
<i>Clinique médicale</i>	{ BOULIN (R.). BROUET (G.). CACHERA (R.). DELARUE (A.). GARCIN (J.). HAGUENAU (M.).

M.M.

<i>Clinique médicale</i>	{ LENÈGRE (J.). MARCHAL (G.). MOUQUIN (M.). SOULIÉ (E.).
<i>Clinique obstétricale</i> ...	{ DIGONNET (L.). ECALLE (G.). LACOMME (M.). SUREAU (M.).
<i>Clinique ophtalmologique</i> .	RENARD (G.).
<i>Clinique oto-rhino-laryng.</i>	AUBIN (A.).
<i>Clinique urologique</i>	COUVELAIRE (R.).

MM.

<i>Secrétaire de la Faculté</i>	MOREL (J.).
<i>Secrétaire-adjoint</i>	Mlle CHAINTREUIL (G.).

<i>Bibliothécaire en Chef</i>	Docteur HAHN (A.).
<i>Bibliothécaires</i>	{ Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes grands-parents.

A mes parents,

*Faible témoignage d'affection et de
reconnaissance.*

A mon frère,

Médecin Lieutenant des Troupes coloniales.

A ma fiancée.

A tous les miens.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Etienne BERNARD
Professeur de la Clinique de Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris.

*Nous le remercions très respectueu-
sément de l'honneur qu'il nous fait de
présider le Jury de cette thèse.*

A nos Juges,

En hommage respectueux.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel DUROUX
Professeur agrégé du Val de Grâce
Chef du service de Pneumo-phtisiologie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Percy

*Qui a guidé nos premiers pas en
phtisiologie. Nous avons toujours reçu
de lui un accueil bienveillant et un
enseignement éclairé. Il nous a inspiré
le sujet de cette thèse. A lui va toute
notre gratitude.*

A Monsieur le Médecin-Général CHAVIALLE
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A nos Chefs

A nos Maîtres des Facultés de Médecine de Lyon et de Paris.

A nos Maîtres des Hôpitaux civils et militaires.

A tous nos camarades de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

A tous nos amis.

L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE
(P.A.S.)
dans le traitement
de la tuberculose pulmonaire

HISTORIQUE

En 1940, l'Américain BERNHEIM montrait que l'Acide Salicylique favorisait l'absorption d'oxygène par le bacille de KOCH, stimulant ainsi sa croissance et sa prolifération.

En 1943, le biochimiste suédois LEHMANN pensa que ce phénomène était en rapport avec une action vitaminique et fit rechercher des dérivés capables d'activité antivitaminique vis-à-vis de la croissance du bacille de KOCH, dérivés de constitution chimique voisine de celle de l'Acide Salicylique, mais à action physiologique opposée.

Il fut amené à étudier une série de corps dérivés de l'Acide Salicylique. Ses essais aboutirent à l'Acide *para-amino-salicylique* (P.A.S.), qui est l'Acide 4 — amino 2 — Hydroxybenzoïque, aucun autre composé n'ayant un effet inhibiteur comparable.

L'expérimentation fut rendue possible grâce à la synthèse industrielle du P.A.S. réalisée par K. G. ROSDAHL en 1943.

LEHMANN remarqua l'effet uniquement bactériostatique du P.A.S. qu'il rapporta à une action inhibitrice sur un ou plusieurs facteurs de croissance du B. K.

Faisant porter ses travaux sur des essais de résistance du B.K. vis-à-vis du P.A.S. après contact prolongé, l'auteur suédois n'observa aucune résistance. (Les travaux de WIDSTROM et SWEDBERG allèrent à l'encontre de ces constatations, puisque les deux auteurs rapportèrent des cas de résistance d'emblée et même acquise en cours de traitement au P.A.S.)

La période d'application clinique suivit de peu cette période expérimentale. En 1944, des auteurs suédois, en particulier G. VALLENTIN, commencèrent l'application du composé chimique au traitement de la tuberculose humaine. Devant le succès de cette thérapeutique, et d'abord utilisé localement, le P.A.S. fut rapidement employé *per os*.

Aux Etats-Unis, les travaux furent conduits sur le plan expérimental par YOUMANS tandis que l'application clinique fut réalisée par DEMPSEY et LOGG principalement.

En France, PARAF apportait bientôt le résultat de son expérience et ses méthodes de dosage. Il publiait également devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris les heureux effets du P.A.S. en perfusion veineuse continue dans le traitement des tuberculoses hématogènes graves. Il insistait sur l'intérêt d'asso-

cier le P.A.S. à d'autres antibiotiques et surtout à la Streptomycine en accord avec les constatations expérimentales de LEVADITI, qui a montré que les effets antibiotiques de ces deux corps pouvaient s'ajouter.

De nombreuses publications continuent d'apporter leur contribution à l'étude du P.A.S., tant sur le plan clinique que sur le plan expérimental. Considéré d'abord avec scepticisme par les médecins, l'Acide *para-amino-salicylique* semble avoir acquis droit de cité aux côtés d'autres antibiotiques dans le traitement de la tuberculose, en particulier de la tuberculose pulmonaire.

INTRODUCTION

Nous désirons dans ce travail apporter le résultat d'une vaste expérimentation clinique et bactériologique pratiquée à l'Hôpital Percy.

Cette expérimentation a porté, d'une part, sur le P.A.S. par voie orale et, d'autre part, sur le P.A.S. par voie veineuse. L'emploi du P.A.S. buccal nous avait donné de bons résultats cliniques ; mais, sur le plan radiologique, les résultats furent médiocres. Nous avons remarqué, par contre, la haute valeur du P.A.S. soluble donné en perfusion veineuse continue de vingt-quatre heures dans nos tuberculoses hématogènes graves (en particulier dans les méningites).

Cela nous a incité à utiliser la voie veineuse dans les formes graves de tuberculose pulmonaire.

Nous avons poursuivi deux buts :

1° Savoir si ce P.A.S. en perfusion était capable, lorsqu'on l'associait à la Streptomycine, d'empêcher la Streptomycino-résistance que nous savons si fréquente dans les formes excavées de la tuberculose pulmonaire, lorsque la Streptomycine est employée isolément ;

2° Savoir quelle serait l'action clinique et radiologique de ce P.A.S. soluble pouvant donner en perfusion veineuse des concentrations sanguines bien supérieures à celles obtenues par la voie buccale.

Cette expérimentation a été rendue possible grâce à la découverte d'un soluté stable de P.A.S. (1).

Nous étudierons donc :

— dans un premier chapitre, « Le P.A.S. par voie orale » ;
— dans un deuxième chapitre, « Le P.A.S. en perfusion veineuse ».

Nous retrouverons dans chaque chapitre les paragraphes suivants :

- I. Les Indications — Nombre de malades traités.
- II. La Technique d'Administration.
- III. Les Accidents et Incidents.
- IV. Les Résultats.
- V. Les Commentaires.

Nous en dégagerons finalement les « Conclusions ».

(1) Nous tenons à remercier ici M. le Docteur F. DEBAT, dont les Laboratoires nous ont fourni ce soluté stabilisé pendant toute la durée de cette expérimentation, nous permettant ainsi de la mener à bien.

PREMIER CHAPITRE

LE P.A.S. PAR VOIE ORALE

I. — *Indications. Nombre de malades traités.*

Quant aux indications :

Nous avons d'abord réservé le P.A.S. aux cas graves pour lesquels la Streptomycine avait épuisé son action, ou chez des malades devenus streptomycino-résistants.

Nous l'avons par la suite associé à la Streptomycine dans des cas sérieux, puis nous l'avons donné seul et dans un but expérimental, dans différentes formes de la tuberculose : primo-infections, infiltrats précoces limités, lésions étendues et fraîches, formes chroniques ulcéro-caséuses étendues, poussées évolutives récentes sur de vieilles lésions stabilisées, pleurésies purulentes, etc., etc.

Nous avons ainsi traité un peu plus de trois cents malades, dont plusieurs ont reçu du P.A.S. en cures successives. Deux cents d'entre eux ont reçu une dose comprise entre 600 g et 2 kg. Ces deux cents cas seuls feront l'objet de cette première expérimentation.

Nous nous sommes efforcés de juger l'action du médicament sur l'état clinique (signes généraux et fonctionnels), sur la stérilisation des crachats et aussi surtout sur les signes radiologiques.

Nous exposerons d'abord la technique d'administration, les incidents et accidents que nous avons constatés, puis les résultats.

II. — *Technique d'administration.*

Nous avons été conduits à utiliser d'abord le P.A.S. sous forme de cachets ou de comprimés. Au début, l'intolérance digestive fut telle pour ces premières préparations que nous dûmes arrêter l'expérimentation clinique.

Elle fut reprise quelques mois plus tard avec de nouvelles préparations sous forme de dragées et de granulés qui sont mieux tolérés par le tube digestif. Nous reviendrons sur ces intolérances digestives. Il faut cependant reconnaître qu'un peu plus du tiers de nos malades n'ont pu tolérer la médication sous quelque forme que ce soit, aux doses dépassant 20 g par jour, et cela malgré leur bonne volonté et nos exhortations.

Il y a là un écueil certain de cette thérapeutique dont il est impossible de ne pas tenir compte. On peut même dire que la

posologie est réglée par les accidents digestifs ; il nous a paru que la dose de 14 à 16 g par jour était en général bien tolérée, et cela pendant très longtemps, à condition de faire des interruptions de huit à dix jours dans l'administration du médicament. Quelques-uns de nos malades n'ont pu tolérer plus de 6 à 8 g par jour. Ajoutons enfin qu'au bout d'une cure très longue nous avons observé une intolérance digestive absolue chez des sujets qui avaient bien toléré jusqu'alors leur P.A.S.

III. — *Incidents et accidents.*

Nous ne mentionnerons dans ce chapitre que les incidents et accidents que nous avons personnellement observés chez les trois cents malades faisant l'objet de cette expérimentation.

Tous les accidents se résument en troubles digestifs. Ceux-ci consistent, dès les premiers jours de l'absorption, en *anorexie, nausées, brûlures gastriques, vomissements, diarrhées*.

Ces troubles peuvent être assez intenses et résistants pour contraindre à l'arrêt de la thérapeutique. Ils constituent alors de véritables accidents.

Sur trois cents malades, cent ne purent absolument pas tolérer le P.A.S., soit le tiers de nos cas.

Dans les deux cents autres cas, nous avons constaté les mêmes troubles digestifs mais moins marqués, dans une proportion de 60 %.

Après un amaigrissement passager, provoqué par les troubles gastro-intestinaux, il se fait une accoutumance qui rend possible la poursuite prolongée des cures.

Pouvons-nous dans une certaine mesure pallier ces inconvénients très sérieux ?

Nous ne le pensons pas.

La forme médicamenteuse n'a que peu d'influence ; les granulés sont peut-être mieux tolérés, mais leur goût est vraiment très mauvais même lorsqu'on les fait prendre dans de la bière glacée. Les comprimés sont plus volontiers absorbés, mais ils donnent plus de troubles digestifs. L'absorption de vitamine C, d'alcalins ne nous paraît pas pouvoir remédier à ces accidents digestifs.

Des observations ont fait mention d'incidents d'ordre hémorragique ; nous savons que les traitements prolongés avec tous les corps salicylés sont susceptibles d'entraîner une diminution du taux de la prothrombine dans le sang, et de faciliter une tendance hémorragipare. Ces troubles peuvent se corriger par la vitamine K.

On a mentionné également des accidents de shock par sensibilisation active au P.A.S. Ces phénomènes de shock se manifestent en particulier par une irritation cutanée, sans rash à proprement parler, parfois même par une crise urticarienne et par une allergie au P.A.S. Les antihistaminiques de synthèse constituent alors une thérapeutique efficace.

Enfin, des auteurs américains ont attiré l'attention sur les perturbations rénales dues au P.A.S., en particulier les hématuries et l'albuminurie, avec possibilité de présence de cylindres hyalins et granuleux dans les urines. Ces auteurs ont conclu à une contre-indication du P.A.S. lorsqu'il y avait une atteinte rénale antérieure importante.

IV. — *Les résultats.*

Ils sont assez difficiles à juger et il faut toujours se montrer prudent en matière de tuberculose.

Nous ne tiendrons pas compte, dans ces résultats, des cas dans lesquels le P.A.S. et la Streptomycine sont associés, car il est alors impossible de savoir ce qui revient à l'un et à l'autre des deux antibiotiques dans l'amélioration du malade.

Quarante-deux malades entrent dans ce groupe ; il ne nous a pas paru, en tout cas, que l'action de la Streptomycine ait été renforcée par l'adjonction du P.A.S. buccal. La fièvre, l'amélioration de l'état général ne sont pas plus rapidement influencées que dans les cas comparables où nous avons employé la Streptomycine seule.

Il en est de même pour le nettoyage radiologique qui est obtenu dans le même délai, qu'il y ait ou non association des deux antibiotiques.

En ce qui concerne le rôle du P.A.S. sur la streptomycino-résistance, nous n'apportons dans la première partie de cette expérimentation aucun argument très valable.

Chez deux de ces quarante-deux malades, cette streptomycino-résistance fut recherchée ; l'association du P.A.S. *per os* à la Streptomycine n'empêcha pas la streptomycino-résistance de s'établir chez l'un après 80 g de Streptomycine, chez l'autre après 60 g. Il n'est pas possible de se faire une opinion sur deux observations seulement.

Cependant, nous savons, d'après les nombreux travaux effectués à ce sujet, que l'association de Streptomycine et de P.A.S. donnée par voie buccale est capable de retarder ou même de diminuer de façon importante ce risque de streptomycino-résistance que les faits confirment malheureusement dans un pourcentage de cas qui atteint et dépasse 80 % dans les tuberculoses pulmonaires traitées par la Streptomycine seule à une dose égale ou supérieure à 40 ou 60 g.

En France, Etienne BERNARD et KREIS, DUFOUT et BRUN, VERAN et N. RIST ont longuement insisté sur la fréquence de cette streptomycino-résistance dans les lésions pulmonaires surtout excavées, et affirmé l'intérêt de l'association systématique de P.A.S. à la Streptomycine pour en diminuer les risques.

Les dernières recherches du « Medical Research Council » montrent que l'association du P.A.S. buccal à la Streptomycine évite l'apparition de la streptomycino-résistance dans un pourcentage de cas important.

Sur cent cinquante malades, la résistance du B. K. à la Streptomycine apparaît en quatre mois dans 80 % des cas, chez les malades uniquement traités par cet antibiotique.

Elle n'apparaît que dans 21 % des cas traités par l'adjonction de P.A.S. à la Streptomycine.

Parmi les malades de la « Veterans Administration » traités par la Streptomycine associée au P.A.S. buccal, on note au bout de quarante jours 5,2 % de souches résistantes (sur trente-neuf cas).

Au bout de quatre-vingt-dix jours, 9,1 % de souches résistantes (sur trente-trois cas), et ce n'est qu'au bout du quatrième mois que la résistance gagne 48,3 % des vingt-neuf souches titrées.

Le pourcentage de streptomycino-résistance chez les malades traités uniquement par la Streptomycine étant de 90 %.

Nous n'envisageons donc que les résultats obtenus chez les malades traités uniquement par le P.A.S. par voie orale.

Dans un premier groupe (soixante-deux cas), il s'agissait de malades pour lesquels un traitement de Streptomycine avait été appliqué antérieurement pendant un temps plus ou moins long et n'avait donné qu'un résultat médiocre ou avait provoqué une streptomycino-résistance contrôlée. Ces malades étaient porteurs de tuberculoses ulcéro-caséuses étendues et graves.

a) Action nulle du P.A.S. (30 cas).

Sur ces soixante-deux malades, nous relevons trente cas chez lesquels l'action du P.A.S. fut nulle tant sur les signes généraux et fonctionnels que sur les signes radiologiques, l'expectoration étant bacillifère et le demeurant.

Voici l'observation très résumée d'un de ces trente cas :

Créoch..., tuberculose bilatérale d'allure bronchopneumonique multi-excavée. Echec de la mycothérapie (120 g). On substitue à la Streptomycine le P.A.S. à la dose de 20 g par jour pendant 60 jours (1 kg 200). Echec clinique, bactériologique et radiologique.

Ajoutons que, chez trois malades de ce groupe, la streptomycino-résistance déjà mesurée avant la mise en application du P.A.S., a été contrôlée avec l'arrêt du médicament ; elle a été retrouvée identique à ce qu'elle était au départ.

b) Action favorable sur les signes cliniques (23 cas).

Sur ces soixante-deux cas de tuberculoses graves ulcéro-caséuses chroniques, vingt-trois ont été favorablement influencés par le médicament, seulement du point de vue clinique.

La fièvre est jugulée en six à huit jours et la température se stabilise à 37°, en même temps qu'une impression très nette de bien-être est ressentie par le malade.

Le poids remonte ; plusieurs de ces malades ont des gains de 8 à 12 kg en un mois.

L'*expectoration* en même temps se tarit.

Du point de vue bactériologique, les bacilloscopies deviennent négatives par intermittence.

Il nous paraît que le P.A.S., dans ces cas, a une influence aussi marquée que la Streptomycine employée seule chez des malades superposables. Dans une observation, l'action antipyrétique est même spectaculaire.

Mais, chez ces vingt-trois malades, les radiographies successives montrent un état des lésions qui ne se modifie pas dans un sens favorable ou défavorable. Voici une observation ressortissant à ce groupe :

MOUL..., tuberculose pulmonaire bilatérale ancienne, compliquée de pyopneumothorax gauche. Assèchement rapide de la poche pleurale, après 80 g de Streptomycine générale et intrapleurale. Poussée évolutive controlatérale et apparition de complications laryngées. Nouvelle cure de Streptomycine qui reste sans effet (60 g).

Le P.A.S. est donné seul en trois cures successives de vingt-cinq jours à doses journalières de 12 g. Le malade reçoit au total 900 g du médicament qui doit être arrêté pour intolérance digestive. Effet immédiat sur la fièvre et les signes généraux, relèvement de la courbe du poids, effet plus tardif mais certain et net sur les signes fonctionnels et laryngés. Aucune action radiologique.

c) Action favorable sur les signes cliniques comme dans les cas précédents, mais aussi sur les signes radiologiques (9 cas). Nous retrouvons dans ce groupe de malades la même action clinique que précédemment sur la *fièvre*, le *poids* et l'*expectoration*. Mais, en outre, le P.A.S. provoque un nettoyage radiologique, incomplet certes, mais net cependant. Voici deux observations correspondant à ces cas :

KERL..., tuberculose pulmonaire gauche avec pneumothorax total mais inefficace : inertie cavitaire. Perforation avec pyothorax tuberculeux ; poussée évolutive à droite. Il avait déjà reçu 94 g de Streptomycine. Il reçoit 1.024 g de P.A.S. en cures discontinues de 12 g par jour. Action remarquable sur l'état général qui était grave et n'était pas influencé par la Streptomycine. Assèchement rapide de la plèvre. Nettoyage de la poussée nodulaire droite. Aucune intolérance digestive avec 12 g par jour ; intolérance à 15 g.

VAUCH..., tuberculose pulmonaire bilatérale grave, largement excavée à droite. Action médiocre de 125 g de Streptomycine. Après arrêt de la mycothérapie, le malade reçoit 930 g de P.A.S. (12 g par jour). Action clinique remarquable : apyrexie totale, reprise de 8 kg. Action assez nette sur les lésions radiologiques, la caverne à droite a diminué de moitié, les lésions gauches se sont améliorées.

Dans un deuxième groupe de malades (56 cas), il s'agissait de tuberculoses ulcéro-caséeuses fraîches, du type de l'infiltrat pneumonique précoce, étendues à une partie du lobe. Nous étions en présence de malades porteurs d'un infiltrat pneumonique ulcéré récent, pour lequel une collapsothérapie était indiquée, mais chez qui l'état général très atteint, la fièvre élevée, l'étendue relative des lésions, le volume des cavités permettaient de mettre en œuvre une chimiothérapie préparatoire à un pneumothorax médical ou à une collapsothérapie chirurgicale.

a) Action nulle du P.A.S. sur les signes cliniques et radiologiques (21 cas). En voici une observation :

BOIS..., infiltrat pneumonique très légèrement ulcéré de la région sous-claviculaire externe gauche. B. K. +. Etat général médiocre ; fièvre à 39°. On donne 12 g de P.A.S. par jour pendant quarante jours consécutifs (480 g au total). Aucune action clinique ou radiologique ; bacilloscopies toujours positives.

b) Action clinique nette du P.A.S. sans modification des images radiologiques (27 cas).

La fièvre et l'état général sont rapidement influencés, aussi bien qu'avec un traitement par la Streptomycine, mais l'image radiologique ne subit aucune modification. En voici une observation :

MENING..., infiltrat pneumonique excavé du lobe supérieur gauche. B. K. +. Action nulle de 120 g de Streptomycine. Allure très évolutive de cette tuberculose. Le malade reçoit 12 g de P.A.S. par jour (dose tolérée par le tube digestif) ; au total, 1.176 g. Remarquable action clinique mais aspect radiologique inchangé.

c) Action manifeste du P.A.S. sur les signes cliniques et sur les images radiologiques (8 cas).

Dans ces huit cas, on peut affirmer que le P.A.S. a une action très manifeste sur la tuberculose de ces malades. Non seulement les signes cliniques sont rapidement améliorés, mais les signes radiologiques régressent d'une façon considérable et même s'effacent totalement. En voici une observation :

SIBER..., infiltrat ulcéré large de la région sous-claviculaire gauche avec fièvre et mauvais état général. Le malade est soumis d'emblée, avant toute collapsothérapie, à une cure de P.A.S., 16 g par jour pendant 48 jours, 768 g au total. Nettoyage total de l'infiltrat et de la caverne.

Dans un troisième groupe de malades (12 cas), il s'agissait de formes nodulaires disséminées ou de nodules frais péricavitaires ou à distance.

Ces formes sont intéressantes à juger du point de vue de l'action du P. A. S. comparativement à l'action brillante de la

Streptomycine dans ces cas. Incontestablement, la comparaison d'action de ces deux antibiotiques est en faveur de la Streptomycine.

- a) Action nulle du P.A.S. (2 cas).
- b) Action uniquement clinique (9 cas).
- c) Action clinique et radiologique (1 cas).

Voici une observation ressortissant à ces formes et favorablement influencée :

MAR..., infiltrat micro-nodulaire disséminé ; état général très grave. B. K. +. La malade reçoit 90 g de Streptomycine qui améliorent l'état général mais ne donnent qu'un nettoyage radiologique discret. Elle est mise, après arrêt de la mycothérapie, au P.A.S. à raison de 16 g par jour pendant 60 jours, soit 960 g au total. Nettoyage subtotal des éléments nodulaires et action clinique remarquable. Persistance d'un infiltrat limité de la région sous-claviculaire droite qui se stabilise par la suite.

Enfin, nous avons expérimenté le P.A.S. par voie buccale dans différentes autres formes de tuberculose pulmonaire. Malheureusement, notre expérience ne porte que sur un nombre limité de cas et nous ne pouvons en tirer des conclusions valables.

Cependant, les résultats obtenus nous paraissent intéressants. Aussi, nous mentionnerons rapidement :

— *Six cas* d'atteintes lobaires massives plus ou moins aiguës ; ces malades étaient atteints de lobite. L'un d'eux cliniquement rappelait la pneumonie tuberculeuse.

— L'action clinique du P.A.S. fut constante dans ces six cas.

— L'action radiologique, nulle.

Voici une observation :

BRUCK..., pneumonie tuberculeuse soumise à une cure importante de Streptomycine qui agit sur l'état général, mais n'influence pas les lésions radiologiques. Reprise évolutive secondaire ; streptomycino-résistance acquise. Le malade est alors soumis à une cure de P.A.S., 30 g par jour pendant dix jours, ramenée à 16 g pour intolérance digestive. Remarquable action clinique ; évolution inexorable des lésions radiologiques.

— *Cinq cas* d'infiltrats précoces non ulcérés : il s'agissait d'infiltrats précoces du type de l'infiltrat d'ASSMANN ou du type de la nébuleuse de DUFOURT, découverts fortuitement à l'examen radiologique. Nous avions de façon systématique et dans un but purement expérimental soumis ces malades au P.A.S. Le nombre de ces observations est évidemment insuffisant pour en tirer des conclusions rigoureuses. Cependant, dans deux cas, nous avons

obtenu un résultat radiologique net bien qu'incomplet et, dans trois cas, le résultat a été nul. En voici deux observations :

PEL..., infiltrat nodulaire localisé de la région sous-claviculaire externe gauche. Bacilloscopie +. Refuse la cure de repos et continue son travail. Est soumis à une cure de trente jours de P.A.S. à raison de 16 g *pro die*, soit 480 g au total. Bon nettoyage radiologique. Reprise de l'état général.

MAR..., infiltrat précoce en nébuleuse de la région sous-claviculaire droite, bacilloscopie +. Reçoit 16 g de P.A.S. par jour pendant soixante jours, 960 g au total. Disparition rapide et totale de l'infiltrat.

— *Quatorze cas de pleurésies tuberculeuses :*

Notre expérience dans les empyèmes tuberculeux est encore bien restreinte et nous ne pouvons tirer de ces rares observations que des conclusions provisoires. Il nous a paru cependant que le P.A.S. par la voie générale avait, sur les empyèmes tuberculeux, une action favorable : assèchement rapide, retour du poumon à la paroi.

Dans deux observations, nous avons utilisé le médicament par voie locale en association avec la voie buccale et il nous a semblé que l'action en était encore plus certaine.

— *Quatre cas de primo-infections tuberculeuses :*

Il nous avait paru intéressant d'essayer l'action du P.A.S. dans les formes graves de primo-infection de l'adulte jeune ou de l'enfant, se traduisant par une fièvre élevée et persistante, une atteinte sévère de l'état général. Nous l'avons essayé dans quatre cas et nous avons obtenu quatre résultats cliniques assez nets. Voici deux observations :

BOUB..., primo-infection maligne chez un Sénégalais, avec hyperthermie, volumineuses adénopathies médiastinales, splénomégalie. Etat grave. Il reçoit 1,200 kg de P.A.S. au total, en plusieurs cures discontinues. Remarquable action clinique. Diminution des adénopathies hilaires.

CRUZ..., primo-infection sérieuse à forme d'érythème noueux. Etat sérieux. Adénopathies médiastinales discrètes. Il reçoit 800 g de P.A.S. en quarante jours (20 g par vingt-quatre heures). Action rapide sur la fièvre et l'état général.

Il nous avait semblé que ces résultats étaient d'autant plus intéressants dans ces formes de primo-infections sévères, hautement fébriles, où il est préférable de réserver la Streptomycine en cas de complication grave.

Telles sont les différentes formes de la tuberculose pulmonaire où nous avons eu l'occasion d'expérimenter le P.A.S. par voie orale.

V. — Commentaires.

Dans cette première partie de cette expérimentation, nous n'avions utilisé le P.A.S. que par voie buccale, réservant à cette époque la perfusion veineuse continue de vingt-quatre heures aux tuberculoses hématogènes graves.

(Cette restriction nous était imposée par les difficultés techniques de la perfusion veineuse continue.)

Le principal inconvénient du P.A.S. buccal est la fréquence des troubles digestifs qu'il entraîne.

En effet, sur trois cents malades que comportait au début notre expérimentation, cent durent être éliminés devant l'impossibilité absolue de leur administrer le produit à des doses efficaces.

Plus de la moitié des deux cents autres malades (60 % des cas exactement d'après nos statistiques) accusèrent des troubles gastro-intestinaux. Cependant, la poursuite de la thérapeutique fut possible à des doses moyennes quotidiennes de 15 g.

A cette dose, l'action clinique surtout nous a paru bonne, pouvant être aussi spectaculaire que celle obtenue dans des cas comparables avec la Streptomycine. Plus de la moitié des malades en ont bénéficié (59 % des cas traités).

Par contre, l'action radiologique fut presque toujours médiocre. Dans les cas les plus favorables (19 % de nos cas), nous n'avons obtenu qu'un résultat incomplet et incontestablement inférieur à celui que donne la Streptomycine.

DEUXIEME CHAPITRE

LE P.A.S. EN PERFUSION VEINEUSE

Au début de cette expérimentation, nous avions l'intention déjà d'utiliser la voie veineuse dans l'administration du P.A.S., cette voie nous paraissant seule capable d'entraîner des concentrations sanguines suffisantes et rendues constantes par la perfusion continue de vingt-quatre heures. Nous utilisions alors comme excipient de l'eau distillée apyrogène. Pour éviter les thromboses veineuses et les accidents irritatifs produits sur les vaisseaux, nous ajoutions toujours de l'héparine.

Nous nous étions heurtés à de telles difficultés techniques que nous avons dû renoncer à cette voie dans la majorité des cas, pour la réserver uniquement aux tuberculoses hématogènes graves, méningites surtout, en association avec la Streptomycine seule et plus rarement les sulfones.

Il est bien certain que, dans ces cas, lorsque l'affection marquait un temps d'arrêt dans son évolution favorable sous l'influence de la Streptomycine, ou même subissait une rechute grave, le P.A.S. en perfusion veineuse continué à la dose de 30 g par jour s'est révélé être un adjuvant précieux, et cela à tel point que, sur un peu plus de soixante méningites simples ou associées à des miliaires, nos statistiques ont mis en évidence 55 % de guérisons au lieu de 38 % avant que nous n'utilisions le P.A.S.

Les accidents observés se résumaient essentiellement en accidents veineux :

- inflammation locale le long du trajet de la veine (véritable périphlébite) ;
- thromboses veineuses.

L'arrêt de la perfusion faisait rapidement disparaître tous ces accidents veineux, devenus exceptionnels, d'autre part, avec l'amélioration progressive de notre technique.

Sur le plan rénal, nous n'avons jamais observé d'insuffisances rénales sous l'influence du P.A.S. lorsque le rein était normal avant le début du traitement.

Par contre, une méningite tuberculeuse qui présentait une albuminurie de 0,10 g vit celle-ci s'élever à 0,80 g après quelques jours de perfusion.

D'autre part, nous avons observé un phénomène curieux, sans gravité d'ailleurs, et qui nous semblait indiscutablement lié à l'administration du P.A.S. : l'acétonurie. En effet, dans une de nos observations, l'acétone augmentait ou diminuait, pour disparaître dès que l'on poursuivait ou arrêtait la thérapeutique. La glycémie et la réserve alcaline ne furent pas modifiées. Il nous avait paru que cet incident devait indiquer une extrême prudence sur l'utilisation du P.A.S. dans les états diabétiques ou para-diabétiques.

Malgré tout, nous étions toujours attachés à l'idée d'utiliser la voie veineuse pour l'administration du P.A.S. dans les formes graves de tuberculose pulmonaire.

Le problème fut pratiquement résolu avec l'apparition d'un soluté stabilisé de P.A.S. injectable en deux ou trois heures, et, de ce fait, de réalisation technique incomparablement plus facile.

La possibilité d'introduire le P.A.S. dans l'organisme par voie veineuse nous étant acquise, le but de cette deuxième partie de notre expérimentation fut de rechercher d'abord si l'association à la Streptomycine de perfusion veineuse de P.A.S. était capable de retarder ou d'empêcher l'apparition d'une streptomycino-résistance du B. K. dans les formes graves largement ulcérées de tuberculose pulmonaire.

Il n'est pas douteux que tous les phthisiologues redoutent l'apparition d'une streptomycino-résistance.

Ce gros inconvénient réduit de façon considérable les indications du précieux antibiotique, et prive les médecins d'une médication fort utile, pour préparer certains malades graves à une collapsothérapie médicale ou chirurgicale.

Cependant, nous savons, comme nous l'avons mentionné dans le premier chapitre, que l'association à la Streptomycine de P.A.S. par voie orale permet d'atténuer ce risque de streptomycino-résistance, dans un pourcentage non négligeable de cas.

L'association de sulfones peut également jouer un rôle intéressant dans ce sens. Le fait a été démontré en France par Etienne BERNARD et ses collaborateurs. Pour ces auteurs, le risque de résistance du B. K. à la Streptomycine diminue de moitié par adjonction de sulfones.

Mais, à côté de la streptomycino-résistance, il faut tenir compte de la possibilité de résistance du B. K. au P.A.S. surtout chez les tuberculeux cavitaires. P. VERAN, N. RIST ont récemment attiré l'attention sur ce fait. Cette résistance apparaîtrait aussi souvent que la streptomycino-résistance, et cela dans un délai ne paraissant pas inférieur à six semaines. Cette P.A.S.-résistance est irréversible et entraîne l'inefficacité de la thérapeutique.

Déjà en 1947, WINDSTROM et SWEDBERG avaient remarqué ce fait, également confirmé par des auteurs italiens.

Par contre, la réalité de ce phénomène est niée par d'autres auteurs.

Quoi qu'il en soit, le risque de P.A.S.-résistance est considérablement diminué par l'adjonction de Streptomycine au P.A.S., ou, à défaut, de sulfones.

Nous voyons donc tout l'intérêt de ces associations médicamenteuses pour éviter le risque de Streptomycine ou de P.A.S.-résistance. Cet intérêt est aussi d'ordre clinique et radiologique, comme l'indiquent de nombreux travaux cliniques et expérimentaux.

PARAF et ses collaborateurs, dans plusieurs publications, ont démontré que l'association renforce l'action de ces médicaments, tant cliniquement que radiologiquement.

Aussi, en expérimentant le P.A.S. en perfusion veineuse, avons-nous voulu également nous rendre compte de son action sur les signes fonctionnels et généraux des tuberculeux pulmonaires graves, et de son influence sur les images radiologiques.

I. — Indications et nombre de malades traités.

Notre expérimentation a porté sur quatre-vingt-six malades, tous tuberculeux pulmonaires graves, porteurs de lésions étendues uni- ou bilatérales, fraîches ou anciennes. Tous étaient atteints de formes cavitaires.

Le plus souvent, les cavernes étaient importantes et multiples. Soixante-sept de ces malades furent traités par l'association Streptomycine et P.A.S. en perfusion veineuse. Chez dix-neuf autres malades, nous avons utilisé le P.A.S. seul.

Cette étude s'est faite en un délai moyen de cinq mois. Chaque malade a reçu une dose importante de P.A.S. solubilisé (de l'ordre de 1.500 à 2.000 g en moyenne).

Parmi ces malades, soixante-sept ont reçu également une dose de Streptomycine comprise entre 90 et 200 g.

Nous étudierons successivement la technique des perfusions, les accidents et incidents que nous avons pu noter en cours de traitement.

Nous donnerons ensuite les résultats et les commentaires que l'on peut en tirer.

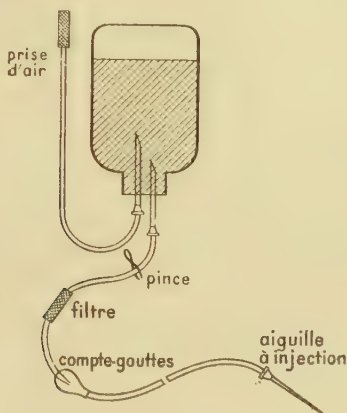
II. — Technique.

Le soluté stabilisé de P.A.S. est présenté en flacons de 500 cc. contenant 15 g du produit. Ils peuvent être utilisés immédiatement et sans préparation spéciale pour la perfusion, qui est faite habituellement dans une veine du pli du coude ou de l'avant-bras ou même du poignet. Les veines du pied peuvent être également utilisées.

L'appareillage comporte :

- une tubulure en caoutchouc type transfusion sanguine, munie d'un filtre et d'un compte-gouttes ;
- une prise d'air ;

- une pince, placée entre le filtre et le flacon, permet de régler le débit (celui-ci est généralement de l'ordre de 60 à 80 gouttes à la minute, ce qui correspond à une durée de perfusion de 2 h 1/2 à 3 h).



Il suffit de nettoyer la surface de la capsule d'aluminium qui obture le flacon, à l'alcool, et d'introduire à travers cette capsule l'aiguille de la prise d'air et l'aiguille de la tubulure type transfusion sanguine.

Le flacon est suspendu à une potence installée au-dessus du lit du malade.

La perfusion est réglée de façon à faire passer 500 g de la solution en deux ou trois heures. Cependant, bon nombre de malades ont toléré parfaitement un rythme d'administration plus rapide. Il nous paraît malgré tout plus prudent d'adopter une perfusion assez lente, de trois heures en moyenne, qui est mieux tolérée et évite quelques incidents dont plusieurs sont liés à l'introduction trop rapide du liquide dans la circulation sanguine.

La ponction veineuse réclame une technique parfaite. C'est, à notre sens, la meilleure prophylaxie des incidents veineux que nous avons constatés.

L'aiguille doit être de calibre suffisant (huit dixièmes de millimètre de diamètre en général). Sa mise en place doit s'effectuer de telle sorte qu'aucune goutte du soluté ne pénètre dans le tissu cellulaire sous-cutané immédiatement au contact de la veine. D'autre part, l'aiguille une fois en place doit être fixée, de telle manière que les mouvements involontaires du malade ne puissent provoquer une irritation mécanique du conduit veineux.

Chez tous nos malades traités par perfusions veineuses de P.A.S., nous nous sommes contentés, même dans les formes les plus sévères, d'administrer un seul flacon de soluté stabilisé, c'est-à-dire 15 g de P.A.S. quotidiennement.

III. — *Accidents et incidents observés.*

Nous n'avons jamais eu d'accident ; les quelques incidents que nous avons pu noter sont rares à la condition d'employer une technique rigoureuse. Certains de nos malades ont reçu 100, 200 et même 300 perfusions consécutives, sans aucune interruption, et n'ont accusé aucun malaise. Nous insistons sur la remarquable tolérance de ce P.A.S. introduit par la voie veineuse.

a) *Les scléroses veineuses.*

Les accidents les plus fréquents ont été d'ordre veineux. Nous relevons, sur une statistique de cent tuberculeux traités par les perfusions de trois heures, 17 % d'incidents veineux ayant nécessité l'arrêt momentané du traitement. C'est environ après trente à quarante perfusions que les veines commencent à se durcir, à se scléroser. Plus la veine est petite, plus la sclérose veineuse est rapide, et c'est la raison pour laquelle nous avons constaté l'intolérance veineuse surtout chez les femmes. Ajoutons que la technique de la ponction veineuse joue un rôle très important, à tel point que la sclérose veineuse est bien souvent fonction de la valeur technique de l'infirmière.

À côté de ces scléroses veineuses, nous devons signaler quelques très rares incidents d'intolérance veineuse se traduisant par une turgescence douloureuse de tout le réseau superficiel, voisin des lieux d'injection. Nous l'avons constaté avec netteté chez deux de nos malades qui, après 60 et 80 perfusions quotidiennes, présentèrent à chaque nouvelle tentative de perfusion une douleur vive du pli du coude, en même temps que les veines devenaient grosses, rouges, et douloureuses au palper.

Ces incidents disparaissaient en vingt-quatre heures ou quarante-huit heures. Il arrive fréquemment que ces scléroses veineuses s'améliorent très rapidement après l'arrêt des perfusions. Très souvent, nous avons pu, après une interruption de dix à quinze jours, reprendre le traitement, sans aucun incident local. Pendant l'arrêt des perfusions, nous avons toujours maintenu nos malades sous l'action du P.A.S. en l'administrant par voie buccale à la dose moyenne de 15 g par jour.

b) *Les érythèmes cutanés.*

Ils sont assez rares. Nous les avons observés six fois ; ils disparaissent dès l'arrêt des perfusions. Ce sont des éruptions brutales, de type morbilliforme ou scarlatiniforme, prurigineux. Quelques-uns s'accompagnent de fièvre. Dans un cas, nous avons eu une véritable érythrodermie, fort heureusement bénigne. Dans ces cas, la cuti-réaction faite à travers une goutte de solution de P.A.S. est souvent positive. Dans trois cas, nous avons pu reprendre sans incident nouveau les injections de P.A.S.

c) *Les accès fébriles.*

Nous les avons observés cinq fois sur une centaine de cas traités. Ils surviennent plus ou moins précocement, en moyenne

après trente à quarante perfusions, sous forme d'accès fébriles journaliers avec décalage important de la température du matin ou du soir. Ils disparaissent dès la cessation du traitement.

d) *Les accidents de choc.*

Exceptionnellement graves, ils se manifestent le plus souvent sur le mode mineur. Dès le début de la perfusion, à la dixième ou quinzième minute, le malade ressent un malaise indéfinissable ; le faciès devient vultueux. Bientôt apparaît une toux violente, improductive. Parfois, le sujet accuse une douleur thoracique constrictive, en arrière du sternum ou une sensation de barre épigastrique douloureuse. L'un de nos malades accusait du prurit aux extrémités des membres ; un autre se mit à éternuer dès le début de la perfusion. L'examen clinique est muet ; la tension artérielle reste normale.

Tous ces incidents sont bénins et disparaissent même si l'on continue la perfusion. Ils peuvent être isolés et ne plus se manifester par la suite.

Dans deux observations, le choc fut beaucoup plus intense et s'accompagna d'un véritable état de collapsus cardio-vasculaire qui nécessita l'arrêt définitif des perfusions.

e) *Les troubles gastro-intestinaux.*

Ils nous ont paru exceptionnels, contrairement à leur fréquence dans la prise orale du P.A.S.

Trois fois, nous avons noté des coliques violentes avec diarrhée. Ces accidents s'améliorent vite par la belladone.

A côté de ces faits qui sont le plus couramment observés, nous avons noté quelques albuminuries très passagères (de 0,10 g à 0,20 g par litre) sans atteinte de la fonction rénale.

Assez fréquemment, nous avons constaté de l'acétonurie également transitoire, sans modification de la glycémie ou de la réserve alcaline.

Par contre, nous n'avons jamais observé d'hémorragie, jamais non plus de modification de la formule sanguine.

IV. — *Résultats.*

Ils sont d'ordre bactériologique, clinique et radiologique.

a) *Résultats bactériologiques.*

Ils sont spectaculaires en ce qui concerne la streptomycino-résistance.

Sur soixante-sept malades traités par l'association Streptomycine et P.A.S. et qui étaient, au départ, sensibles aux deux antibiotiques, nous constatons, après quatre mois de traitement ininterrompu, qu'aucune résistance à la Streptomycine et au P.A.S. n'est apparue.

Bien mieux, sur douze malades dont la streptomycino-résistance au départ était massive à plus de 50 gammas, nous consta-

tions un recul de cette streptomycino-résistance grâce au P.A.S. en perfusion, dans cinq cas.

Les résultats bactériologiques sont également bons en ce qui concerne la négativation des bacilloscopies, négativation qui apparaît vite et se maintient, malgré la persistance des cavernes. Sur soixante-sept malades ainsi traités, vingt-huit furent négativement bactériologiquement après trente à quarante jours de traitement.

Il est possible que cette action bactériologique soit sous la dépendance de l'assèchement des sécrétions broncho-pulmonaires.

b) *Résultats cliniques.*

Ils sont excellents. Dans toutes nos observations, quelle que soit la gravité des tuberculoses pulmonaires traitées, des malades cachectiques hautement fébriles ont été transformés en deux ou trois semaines par cette thérapeutique.

Ces résultats sont très supérieurs à l'action clinique de la Streptomycine ou du P.A.S. buccal donné isolément. Nous avons plusieurs observations de sujets atteints de formes bilatérales multi-excavées, streptomycino-résistants au départ, ayant reçu sans succès des doses antérieures considérables de Streptomycine et de P.A.S. buccal, et qui ont été spectaculairement améliorés par les perfusions seules de P.A.S.

Cette action clinique se manifeste avant tout sur les signes généraux : fièvre, poids, anorexie, asthénie ; elle est aussi intéressante sur les signes fonctionnels : toux, expectoration surtout ; sur de grands cavitaires, gros cracheurs, nous avons été obligés, pour continuer notre expérimentation bactériologique, d'effectuer des tubages pour recueillir les sécrétions nécessaires à nos examens bacilloscopiques.

c) *Résultats radiologiques.*

Ce sont comme toujours les plus difficiles à juger. Chez les malades traités par l'association Streptomycine-P.A.S. en perfusion, il est souvent impossible d'apprécier ce qui revient à l'un ou à l'autre des antibiotiques. On ne peut apprécier les résultats que par comparaison avec des statistiques portant sur l'action isolée de la Streptomycine et du P.A.S. Incontestablement, cette comparaison est en faveur du traitement combiné.

1° Association Streptomycine-P.A.S. en perfusion sur 67 malades traités (il s'agit de formes graves d'emblée et largement ulcérées). Nous avons obtenu :

21 % de résultats excellents ; nettoyage total avec fermeture de cavernes ;

43 % de très bons résultats : gros nettoyage radiologique avec diminution importante des cavernes ;

- 20 % de résultats médiocres : amorce de nettoyage des éléments nodulaires ou infiltratifs sans influence sur les cavités ;
- 16 % de résultats nuls.

Si nous comparons ces résultats avec nos autres statistiques se rapportant à l'action de la Streptomycine seule ou du P.A.S. buccal seul, dans ces formes graves de tuberculose pulmonaire, nous voyons immédiatement combien les résultats que nous apportons sont très supérieurs.

2° Sur 100 malades traités par Streptomycine seule dans des formes semblables, nous obtenions :

- 4 % de résultats excellents avec disparition des cavernes ;
- 7 % de très bons résultats avec diminution des cavités ;
- 21 % de résultats médiocres ;
- 68 % de résultats radiologiques nuls.

3° Sur 72 malades graves traités par le P.A.S. buccal seul, nous relevons :

- 0 % de résultats excellents ou très bons ;
- 19 % de résultats médiocres ;
- 81 % de résultats nuls.

4° Il reste maintenant à apprécier l'action du P.A.S. en perfusion employé seul. Notre statistique porte malheureusement sur un nombre encore limité de cas puisque 19 malades seulement ont été traités par cette méthode. Nous constatons :

- 15 % de résultats excellents ;
 - 51 % de bons résultats ;
 - 22 % de résultats médiocres ;
 - 11 % de résultats nuls.
-

4 OBSERVATIONS RADIOLOGIQUES

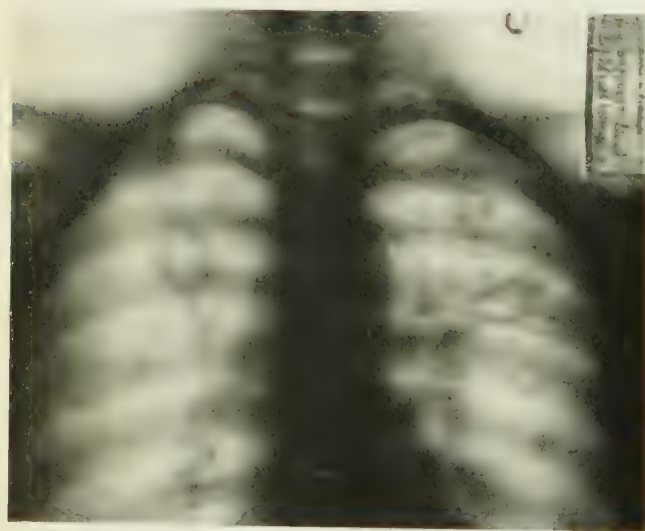
AVANT TRAITEMENT



DUP..... 20 ans

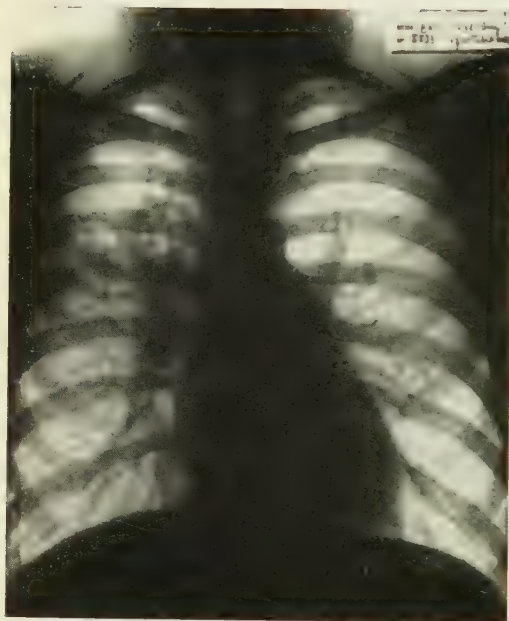
Tuberculose pulmonaire excavée des deux côtés. Six mois de traitement. Élévation thermique au début du traitement n'ayant pas contraint à l'interruption. Aucune résistance à la Streptomycine et au P.A.S.

Nettoyage total avec fermeture des cavernes.



2

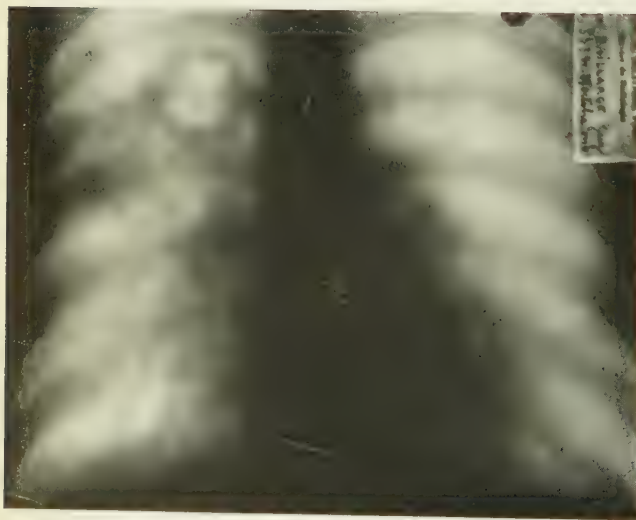
AVANT TRAITEMENT



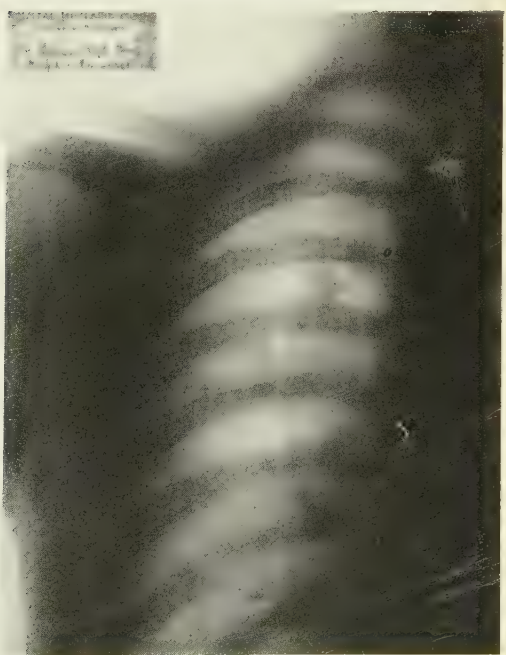
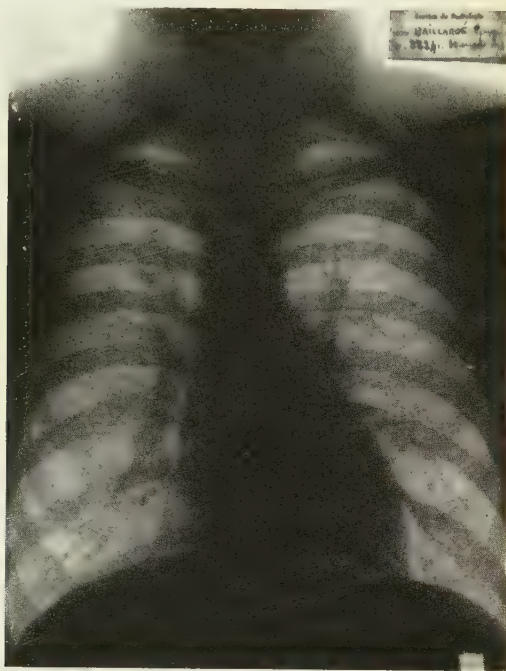
BAIL 21 ans

Tuberculose pulmonaire exagérée à droite. Avait déjà reçu antérieurement Streptomycine (62 g.) et P.A.S. buccal. Trois mois de traitement sans incident. Pas de Streptomycino-résistance ni de P.A.S.-résistance. 1/1

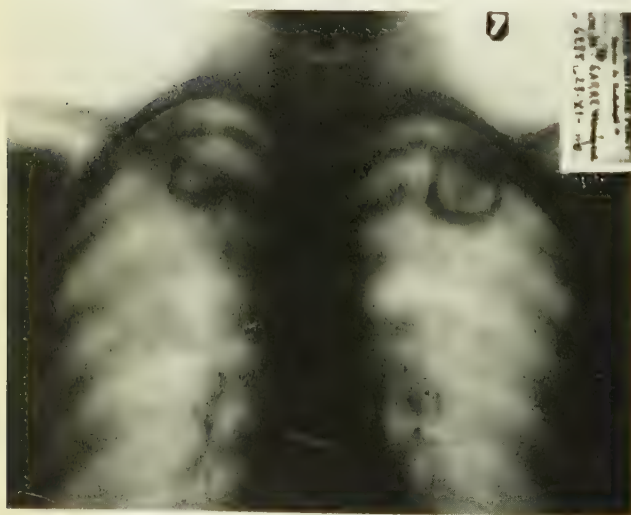
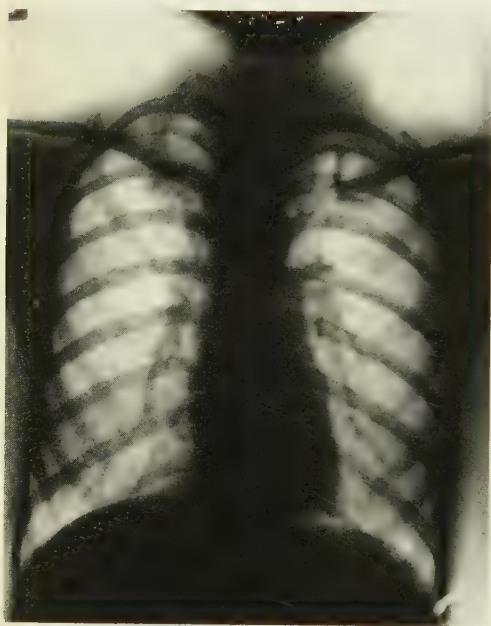
Nettoyage total avec fermeture de la cavité.



APRÈS TRAITEMENT



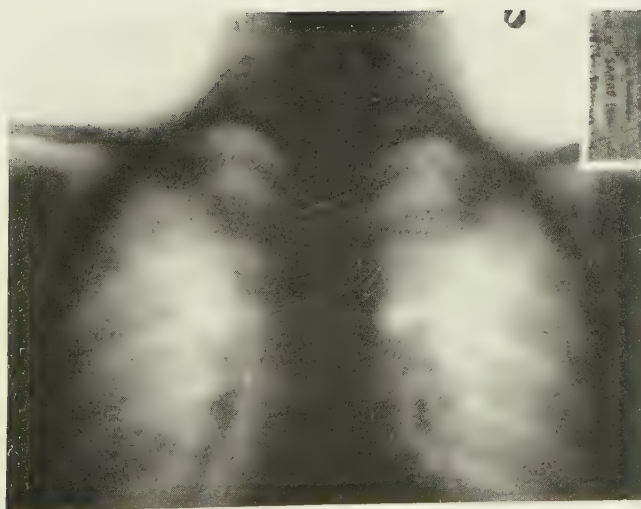
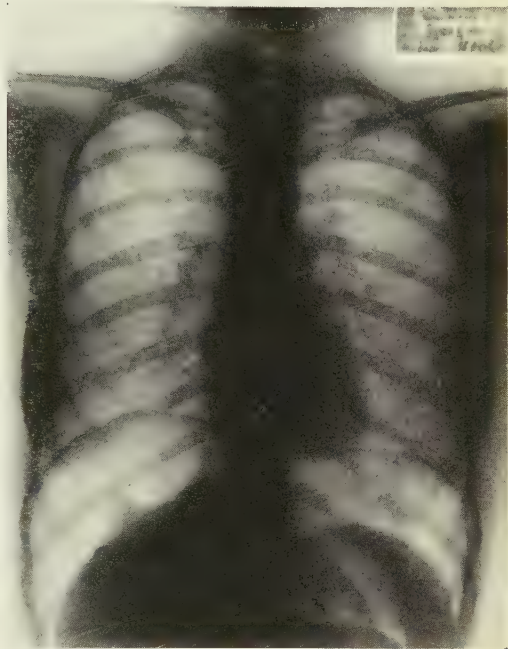
A V A N T T R A I T E M E N T



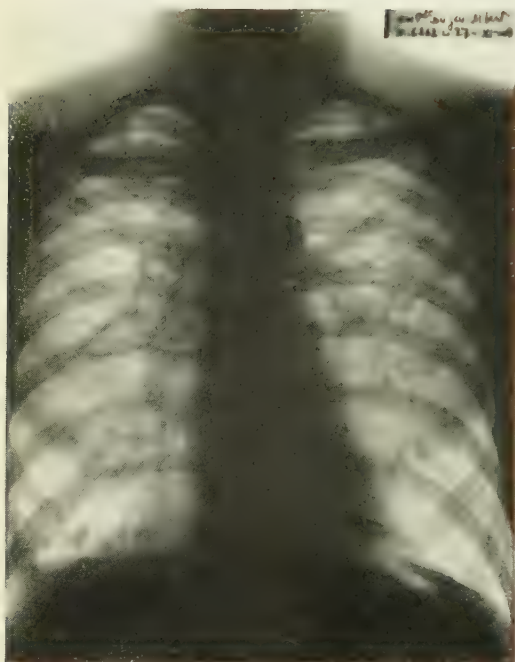
A P R E S T R A I T E M E N T

SAR 19 ans

Tuberculose pulmonaire bilatérale excavée. Quatre mois et demi de traitement. Aucun incident. Pas de résistance à la Streptomycine et au P.A.S. Nettoyage total avec fermeture des cavernes.



AVANT TRAITEMENT

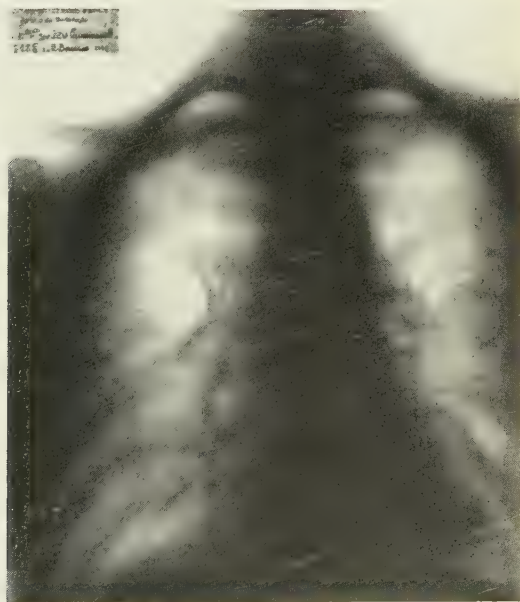
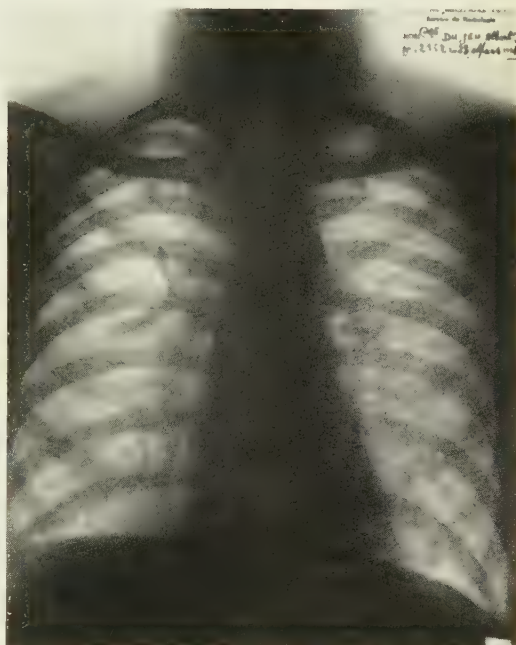


A P R È S T R A I T E M E N T

DU J 32 ans

Tuberculose pulmonaire largement ulcérée à droite et laryngite tuberculeuse. Quatre mois de traitement. Petite réaction cutanée locale au lieu d'injection, ayant disparu rapidement malgré la poursuite du traitement. Aucune résistance à la Streptomycine et au P.A.S.

Nettoyage radiologique total.



V. — Commentaires.

Un premier résultat se dégage de notre expérimentation et, à lui seul, il suffirait à nous satisfaire. L'adjonction de perfusion de P.A.S. à une cure prolongée de Streptomycine empêche l'apparition de la streptomycino-résistance.

Le fait est capital et comporte des conséquences pratiques considérables. Il est d'autant plus important qu'il a été observé chez des tuberculeux graves, largement excavés, et le danger de streptomycino-résistance est devenu négligeable alors qu'auparavant il était à redouter. Nous avons pu nous en convaincre en observant une streptomycino-résistance déjà massive chez de tels malades traités par des doses minimales de Streptomycine, de l'ordre de 15 à 20 g.

Dès lors, nous pouvons élargir nos indications des antibiotiques dans les formes ulcérées de la tuberculose pulmonaire. Nous pouvons prolonger sans danger les cures de Streptomycine jusqu'à obtenir soit un résultat définitif, soit plus fréquemment une préparation remarquable des malades aux méthodes classiques de collapsothérapie.

Un deuxième résultat nous paraît digne d'être noté : c'est la rareté de l'apparition d'une P.A.S.-résistance. On peut objecter que la rareté de cette P.A.S.-résistance est liée à l'association des deux antibiotiques et qu'elle n'apparaît que chez les malades traités par le P.A.S. seul.

Mais, chez nos tuberculeux traités par les perfusions seules de P.A.S., nous n'avons jamais constaté de résistance acquise du B. K. au P.A.S., même après des traitements prolongés de trois à quatre mois.

Si nous comparons ces résultats à ce que donne le P.A.S. buccal associé à la Streptomycine, nous constatons que la perfusion veineuse marque un très gros progrès sur la voie d'administration orale.

D'après les travaux anglo-saxons, il existe un abaissement incontestable du risque de streptomycino-résistance lorsque l'on associe le P.A.S. buccal. Mais ce risque reste encore trop important, il est de 30 % environ.

Avec le P.A.S. en perfusion veineuse courte, ce risque tombe aux environs de 0 %.

Nous avons pu également confirmer ces faits : chez dix-neuf malades graves traités par l'association Streptomycine-P.A.S. buccal, la streptomycino-résistance est apparue après 80 g de Streptomycine dans 29 % des cas. Ces résultats ne sont certes pas négligeables, mais ils ne sont pas aussi probants qu'avec le P.A.S. en perfusion.

Il nous paraît donc que, dorénavant, tout tuberculeux grave, multi-excavé, doit être traité d'abord par l'association Streptomycine-P.A.S. en perfusion. Ce traitement peut être sans inconvénient poursuivi, jusqu'à l'obtention d'un résultat clinique et radiologique net.

A notre avis, les résultats seront très appréciables, dans un nombre de cas important (en moyenne 60 % des malades traités).

Nous avons donné les résultats statistiques globaux. Ils démontrent la très large supériorité de l'association Streptomycine-P.A.S. en perfusion, sur toutes les autres thérapeutiques employées isolément.

Mais, comme toujours, elles ne peuvent suffire à elles seules à guérir les malades, tout au moins dans la majorité des cas. Il faudra les compléter par les méthodes classiques de collapsothérapie :

— Si les lésions sont unilatérales, un simple pneumothorax ou, à défaut, une collapsothérapie chirurgicale seront indiqués, si le nettoyage des lésions n'a pas été total ;

— Si les lésions sont bilatérales, il est préférable d'envisager d'abord un pneumopéritoine. Celui-ci, à la condition d'être suffisamment poussé, aura l'avantage de compléter l'action initiale des antibiotiques.

Plusieurs de nos malades ont été très améliorés, dans un premier temps, par les antibiotiques associés. Mais encore porteurs de cavités bilatérales, la création et l'entretien d'un pneumopéritoine a provoqué chez eux la fermeture de cavernes souvent d'un côté, parfois même des deux côtés.

Lorsque, au bout de quelques mois, le pneumopéritoine aura épuisé son action, il faudra alors mettre en œuvre les méthodes directes de collapsothérapie, seules capables en définitive d'apporter une guérison de qualité.

Il est d'ailleurs possible d'associer d'emblée, dans les formes bilatérales excavées, les antibiotiques et le pneumopéritoine. Il nous a paru cependant que, dans bon nombre de cas, le pneumopéritoine avait plus d'efficacité lorsque les antibiotiques avaient largement amorcé le nettoyage radiologique.

Ainsi les perfusions quotidiennes courtes de soluté stabilisé de P.A.S., associées à la Streptomycine, empêchent l'apparition d'une streptomycino-résistance dans un pourcentage de cas voisin de 100 %, et cela, même après des doses considérables de Streptomycine, de l'ordre de 150 à 200 g.

Le fait est d'autant plus intéressant qu'il a été observé chez des tuberculeux pulmonaires graves porteurs de lésions avec excavations multiples chez lesquels autrefois le risque de streptomycino-résistance était considérable.

Le risque de P.A.S.-résistance est négligeable même lorsque l'on emploie des doses considérables du médicament de l'ordre de 1.500 à 2.000 g.

Le P.A.S. en perfusion a une action clinique et surtout radiologique nettement supérieure à celle du P.A.S. buccal, du fait qu'il permet des concentrations humérales très supérieures qui semblent durer plusieurs heures.

Il permet d'obtenir des nettoyages radiologiques totaux avec fermetures de cavernes.

Le P.A.S. en perfusion voit son action renforcée par son association avec la Streptomycine, ce que montrent nos statistiques comparatives. Cette association permet d'obtenir des fermetures de cavernes dans une proportion de cas encore jamais observée.

L'association de la Streptomycine et du P.A.S. permet de conduire les tuberculeux graves atteints de formes bilatérales, largement ulcérées, aux méthodes classiques de collapsothérapie.

Le résultat peut être encore amélioré, dans ces formes, par l'adjonction d'un pneumopéritoine qui souvent permet d'améliorer les résultats obtenus par les antibiotiques.

Les perfusions de P.A.S. sont d'une technique facile et sont très bien tolérées par les malades, qui peuvent ainsi recevoir, sans inconvénient, 150 à 200 perfusions consécutives.

Les accidents de choc sont exceptionnels et nécessitent l'arrêt du traitement.

Les incidents sont essentiellement d'ordre veineux. Ils ne sont jamais graves et définitifs. Ils sont liés souvent à une mauvaise technique de la ponction veineuse.

CONCLUSIONS

1° L'Acide *para-amino-salicylique* ou P.A.S. est l'acide 4 — amino — 2 hydroxybenzoïque, dont l'activité sur le B.K. fut découverte par LEHMANN et confirmée en Amérique, puis en France. Il est utilisé sous forme de sels de sodium et de calcium.

2° Son action, en clinique, est fonction de sa concentration dans les humeurs de l'organisme.

3° Par voie orale, le P.A.S. n'est actif qu'à la dose moyenne de 20 à 30 grammes.

4° Ces doses peuvent être mal tolérées par le tube digestif, et doivent souvent être très abaissées, ce qui nuit à l'efficacité du produit.

5° Sur 300 malades traités dans le Centre de Phtisiologie de Percy, 100 malades furent dans l'obligation d'abandonner la médication, pour des troubles digestifs graves. Les 200 autres malades présentèrent, dans 60 % des cas, des troubles gastro-intestinaux plus ou moins accentués, mais ne nécessitant pas l'interruption de la cure.

6° Le P.A.S. employé *per os* a une action clinique certaine sur l'état général et les symptômes fonctionnels des tuberculeux.

7° Son action radiologique est médiocre ; sur 200 malades, nous n'avons obtenu que 19 % de nettoyages radiologiques, d'ailleurs incomplets.

8° Néanmoins, le P.A.S. buccal peut avoir une action efficace, surtout dans les primo-infections non malignes ; les infiltrats nodulaires récents.

9° Il a surtout l'énorme avantage de retarder et même d'empêcher la streptomycino-résistance dans un pourcentage de cas non négligeable.

10° Il nous paraît de bonne règle d'associer systématiquement le P.A.S. buccal à la Streptomycine dans toutes les formes de la phtisie pulmonaire, surtout les formes excavées.

11° Le P.A.S. employé en perfusion veineuse est beaucoup plus actif que par voie orale.

12° Son action clinique est plus rapide, plus spectaculaire

13° Son action radiologique est indiscutable et nous avons obtenu, sur 67 malades, 21 % de fermeture de cavernes.

14° Le P.A.S. en perfusion empêche, dans 100 % des cas, l'apparition de la streptomycino-résistance, même dans les formes excavées de la tuberculose, même après des doses de 150 à 200 g de Streptomycine. Il permet ainsi d'élargir considérablement les indications.

15° Il renforce l'action de la Streptomycine et permet d'obtenir des résultats radiologiques complets ou très importants dans un nombre de cas considérables, comme le montrent nos statistiques comparatives.

16° Ce P.A.S. peut être utilisé en perfusion courte, de deux à trois heures par vingt-quatre heures, grâce à un soluté stabilisé.

17° Ce produit contient 15 grammes de P.A.S. par 500 centimètres cubes de solvant. Il peut être utilisé directement sans préparation.

18° Ce soluté est parfaitement toléré et ne nous a donné aucun accident ; c'est ainsi que 67 malades ont reçu 150 à 200 perfusions consécutives, sans aucun signe d'intolérance. Localement, les veines peuvent réagir et se scléroser. Cet incident disparaît si l'on interrompt provisoirement les perfusions.



Vu :

Le Président de thèse :

ÉTIENNE BERNARD.

Vu :

Le Doyen de la Faculté de Médecine :

LÉON BINET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Université de Paris :

JEAN SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

LEHMANN (J.) :

« Para amino salicylic acid in the treatment of tuberculosis. » (*Lancet*, 1946, Januar 5, pp. 15-16.)

YOUMANS (E. P.), WILLISTON (E. H.), FELDMANN (W. H.) and HINSHAW (H. C.) :

« Increase in resistance of tubercle bacilli to streptomycin. » (*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 1946, 21, p. 126.)

YOUMANS (E. P.) :

« Effect of para amino salicylic acid in vitro and vivo on virulent human type of tubercle bacilli. » (*Quart. Bull. Northwest Univ. M. School*, 1946, 20, p. 420.)

DEMPSEY (T. C.) and LOGG (M. H.) :

« Para amino salicylic acid in tuberculosis. » (*Lancet*, 13-12-1947, pp. 871-872.)

ALIN (K.), DIFS (H.) :

« Expériences cliniques avec l'acide para-amino-salicylique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire — Résorption et excrétion de l'acide para-amino-salicylique. » (*Nord. Méd.*, 1947, 33, pp. 151 à 155.)

VALLENTIN (G.) :

« Expériences cliniques avec l'acide para-amino-salicylique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. » (*Nord. Méd.* 1947, 33, pp. 147-151.)

PARAF (J.), DESBORDES (J.) et PARAF (M.) :

« Le traitement de la tuberculose par l'acide para-amino-salicylique. » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 9-7, 1948.)

BERNSTEIN (S.), D'ESOP (N. D.) and STEENKEN (W.) :

« Streptomycin resistance tubercle bacilli : Incidence in patients treated with streptomycin. » (*Am. Rev. Tub.*, 1948, 58, pp. 344-352.)

SIVRIÈRE (A.) :

« L'acide para-amino-salicylique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et pleurale. » (*Presse Médicale*, 1948, 66, pp. 791-793.)

PARAF (J.) :

« Traitement de la tuberculose par l'acide para-amino-salicylique. » (*Presse Médicale*, 1948, 56, p. 895.)

LEVADITI (C.), VAISMAN :

« Etude expérimentale des effets antituberculeux de l'acide-4-amino salicylique. » (*Bull. Acad. Méd.*, 23 mars 1948.)

MEDICAL RESEARCH COUNCIL :

« Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. » (*British Medical Journal*, october 30, 1948, pp. 769-782.)

STEINLIN (H.), WILHELM (E.) :

« Chimiothérapie de la tuberculose par l'acide para-amino-salicylique. » (*Schw. Med. Woch.*, 1948, 50, p. 1.279.)

COUNCIL ON PHARMACY and CHEMISTRY :

« Streptomycin in the treatment of tuberculosis. » (*J.A.M.A.* 1948, 138, pp. 584-593.)

CATTANEO (C.), MORELLINI (M.) :

« Sulla propriete antituberculari dell' acido p-aminosalicilico contributo sperimentale. » (*Farmaco Pavia*, juillet-août 1948, 3, 492.)

SUTER (E.) :

« Zur chemotherapie der tuberkulose. » (*Schw. Med. Woch.*, 1948, 78, 324.)

BERNARD (Etienne), KREIS (B.), LOTTE (Mlle A.) :

« La streptomycino-résistance selon les formes de la tuberculose et son incidence sur la conduite du traitement. » (*Presse Médicale*, 1949, pp. 965-966.)

HOWARD (W. L.), MARESH (T.), MUELLER (E. E.), YANNITELLI (S. A.) and WOODRUFF (C. E.) :

« The role of pulmonary cavitation in the development of bacterial resistance to streptomycin. » (*Amer. Rev. Tub.*, 1949, 59, pp. 391-401.)

WIDSTROM (G.) et SWEDBERG (S.) :

« Données expérimentales dans la chimiothérapie de la tuberculose ». (*Le Poumon*, 1949, V, 3, p. 225.)

VALLENTIN (G.) et collaborateurs .

« Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'acide para-amino-salicylique. » (*Le Poumon*, 1949, V, 3, pp. 193-207.)

PARAF (J.), DESEORDES (J.) et PARAF (M.) :

« L'association streptomycine-acide para-amino-salicylique dans le traitement des miliaires et des méningites tuberculeuses. » (*Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, séance du 21-1-1949.)

FISCHER (J. A.) :

« Para amino salicylic acid in tuberculosis. » (*Lancet*, 1949, 6.578, pp. 578-579.)

HEMMING (M.), STEWART (C. S.), SWANSON (J. N.) :

« Complications of Para amino salicylic acid therapy. » (*Lancet*, 1949, 6.569, pp. 174-175.)

ALLERTON (G. T.) :

« Para amino salicylic acid in tuberculosis. » (*Lancet*, 1949, 6.578, p. 438.)

MEDICAL RESEARCH COUNCIL :

« Treatment of Pulmonary tuberculosis with para amino salicylic acid and streptomycin. » (*British Med. J.*, December 31, 1949, p. 1.521.)

BAUDOT (J.), DELAUDE (A.) :

« Peut-on retarder ou éviter parfois l'apparition de bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine chez les malades traités par cet antibiotique ? » (*Rev. de la Tuberculose*, 1949, 13, pp. 808-812.)

CORACH (L.) :

« Estado actual del tratamiento de la tuberculosis con el para amino salicilico. » (*Prensa Med. Argent.*, 25 mars 1949, 36, 542.)

VETERANS ADMINISTRATION HOSPITAL :

« Effect of varying P.A.S. dosage in combined P.A.S., Streptomycin therapy. » (Eight Streptomycin conference, Nov. 10, 1949.)

NITTI (V.), CURCIO :

« L'acido para aminosalicilico nella terapia della tubercolosi. »
(*Progr. Med. Napoli*, 1949, 5, 186.)

FELDMAN (W. H.), KARLSON (A. G.), CARR (D. T.) and HINSHAW (H. C.) :

« Parenteral administration of P.A.S. in experimental tuberculosis. »
(*Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1949, 24, 220.)

BERNARD (Etienne), KREIS (B.) :

« Etudes cliniques sur la streptomycino-résistance dans la tuberculose. » (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1950, 67, pp. 3550-3559.)

VERAN (P.) :

« P.A.S. et tuberculoses cavitaires. » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 décembre 1950.)

A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION :

« Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid », in *British Medical Journal*, November II, 1950, pp. 1073-1085.)

VETERANS ADMINISTRATION, Washington 1950 :

« Transactions of the 9 th. Streptomycin Conference. »

DUFOUT (A.), OLLAGNIER (C.), TOURAINE (R.) :

« Eruptions fébriles dues à l'acide para-amino-salicylique. » (*Lyon Médical*, 1950, n° 18, pp. 287-288.)

BOUCHER (M.), DARBON, STEIGER, PRAT et GUILLERMAND :

« Tuberculose pulmonaire et essais thérapeutiques par l'association Streptomycine-P.A.S.-sulfones. » (*Lyon Médical*, 1950, n° 17, pp. 261-267, n° 18, pp. 277-281.)

BRUN (J.), VALLIER (J.), KALB (J. C.) :

« L'acide para-amino-salicylique (P.A.S.) est-il une médication antituberculeuse ? » (*Lyon Médical*, 1950, n° 2, pp. 17-22.)

BERNARD (Et.), NOUVION, COLETOS (P. J.), KREIS (B.) :

« Abaissement du risque de streptomycino-résistance sous l'action d'un traitement conjugué streptomycine-sulfone. Etude sur 100 tuberculeux pulmonaires. » (*Bull. Ac. Nat. Méd.*, 1950, 134, n°s 23 et 24, pp. 461-466.)

BOGEN (E.), LOOMIS (R. N.) and WILL (D. W.) :

« Para amino salicylic acid treatment of tuberculosis. » (*Am. Rev. Tub.*, février 1950, pp. 226-246.)

RIST (N.), VERAN (P.) et Coll. :

« La résistance du bacille tuberculeux à l'acide para-amino-salicylique (P.A.S.). » (*Presse Médicale*, 1951, 2, pp. 21-22.)

FOUQUET (J.), TESSIER (L.), RIST (N.) :

« De l'intérêt de l'association des antibiotiques dans la tuberculose pulmonaire. » (*Revue de la Tuberculose*, 1951, 3, pp. 204-214.)

BERNARD (Etienne) :

« Remarques pratiques sur le maniement de la streptomycine et de la dihydrostreptomycine chez les tuberculeux. » (*La France Médicale*, 1951, 5, pp. 5-6.)



